

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

EPOO/1357

EV



REC'D 07 JUL 2000	
WIPO	PCT

#3

Bescheinigung

Herr Dr. Bernd Horst Meier und Frau Dipl.-Psych. Iris T. Jankowiak-Meier,
beide in Darmstadt/Deutschland, haben eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Mittel zur Steuerung der Diffusion von Injektionslösungen"

am 21. Februar 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterla-
ge dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol
A 61 K 47/42 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 17. April 2000

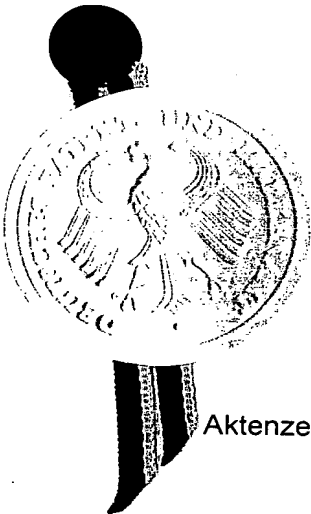
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Brand

Aktenzeichen: 199 07 257.4



18.03.00



Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Mittel zur schmerzfreien und gewebeschonenden Einbringung von Arzneistoffen in Körperhöhlen oder Körpergefäße, die aufgrund ihrer chemischen Beschaffenheit die Gefäße in die sie eingebracht werden sowie das benachbarte Gewebe, schädigen können bzw. deren Einbringung oder Injektion nach Austritt aus den Gefäßen Schmerzen bereiten, wobei durch geeignete Mischung dieser Arzneimittel mit kolloidosmotisch wirksamen Stoffen, die Diffusion der Arzneistoffe in das das Gefäß umgebende Gewebe behindert bzw. ein entgegengesetzter Flüssigkeitseinstrom aus dem umgebenden Gewebe in das Gefäß ausgelöst wird.

Die Erfindung beinhaltet eine Vorrichtung und ein Mittel zur Steuerung und Beeinflussung der Diffusion von in Körpergefäße eingebrachten niedermolekularen Stoffen durch die Gefäßwände und Membranen durch Beimischung von kolloidosmotisch wirksamen Substanzen, für die die Gefäßmembran undurchlässig ist, wobei der Diffusion der niedermolekularen Stoffe durch die Gefäßwände und Membranen eine kolloidosmotische Wirkung entgegengesetzt wird. Molekulargewicht und Molekülgröße sind im wesentlichen dafür verantwortlich, ob in Flüssigkeiten gelöste Moleküle und Partikel Membranen durchdringen können oder nicht. Ob die Moleküle oder Partikel durch die Poren von Membranen hindurchpassen hängt davon ab, ob ihre Größe über oder unter der Porengröße der Membranen liegt. Dabei wird das Ausmaß und die Geschwindigkeit mit der die gelösten Moleküle und Partikel die Membranen überwinden von dem auf beiden Seiten der Membran bestehenden hydrostatischen Druck, der Konzentrationsdifferenz der Moleküle und Stoffe auf beiden Seiten der Membran, von der Dicke der Membran, von der Temperatur und von den elektrostatischen Kräften zwischen der Membran und den gelösten Molekülen oder Partikeln beeinflusst.

Durch Zugabe von kolloidosmotisch wirksamen Makromolekülen kann diesen hydrostatischen und osmotischen Kräften entgegengewirkt werden. Wird in einer Flüssigkeit, die durch eine Membran getrennt wird, die nur für deren niedermolekulare Bestandteile durchlässig ist, auf der einen Seite der Membran eine kolloidosmotisch wirksames Makromolekül gelöst, so werden die

18.03.00

kolloidosmotischen Kräfte einen Flüssigkeitseinstrom in die Richtung des kolloidosmotisch wirksamen Makromolekülanteils auslösen (solvent drag), in dessen Fluß alle niedermolekularen Moleküle mitgetragen werden, die durch die Poren der Membran passen. Je nachdem auf welcher Seite die kolloidosmotisch wirksamen Makromoleküle sich befinden, können sie einem hydrostatischen Druckgefälle durch die Membran entgegenwirken oder diese Druckgefälle verstärken.

Stand der Technik

Das Prinzip der bisherigen Infusionsmittel bzw. Trägerlösungen besteht darin, daß die chemisch oder biochemisch sowohl Gefäß als auch das umgebende Gewebe schädigenden Substanzen im Träger verdünnt werden, sodaß die gewebeschädigende Wirkung der Trägerlösung weniger schädigend wirkt. Eine andere Technik besteht darin, gewebeschädigende Arzneistoffe mit sog. zentralvenösen Gefäßkathetern in große Körpergefäße mit großem Blutfluß einzubringen, sodaß die schädigenden Wirkungen schnell in einer großen Blutmenge verdünnt werden. Mit anderen Trägerlösungen wird versucht, gewebeschädigende Effekte saurer oder alkalischer Arzneistoffe durch Lösung in entsprechenden Puffersystemen zu mildern. Sehr häufig sind diese Arzneistoffe in entsprechend gepufferten Lösungen nicht mehr stabil.

Erfindungsgemäß kommen als Mittel zur Unterstützung der gewebeschonenden Infusion von Arzneistoffen in Körperhöhlen und Gefäße alle kolloidosmotisch wirksamen Lösungen in Betracht,

- die geeignet sind in den Körper eingebracht zu werden,
- die aufgrund ihrer Molekülgröße, Ladungs- und Diffusionseigenschaften hinreichend lang in dem Körpergefäß bzw. der Körperhöhle verbleiben, in die sie eingebracht worden sind,
- die in der Körperflüssigkeit, in die sie eingebracht worden sind, einen gegenüber dem umgebenden Gewebe erhöhten osmotischen Druck bewirken.
- die mit der zur Einbringung in den Körper vorgesehenen Substanz gemischt werden können,
- die sich nach Einbringung in vorteilhafterweise in die Körpergewebe verteilen und damit wieder von dem eingebrachten Arzneistoff trennen,

18.03.00

- die keine unerwünschte Veränderung der Wirkung des Arzneistoffes auslösen, der in den Körper eingebracht wird.

Vorteilhafterweise können pharmakokinetische Eigenschaften des Arzneistoffes wie Wirkungsbeginn, Verteilung und Wirkungsdauer durch die beanspruchte Mischung mit kolloidal wirksamen Gemischen in gewünschtem Ausmaß beeinflusst werden.

Als Mittel zur schmerzfreien und gewebeschonenden Einbringung von Arzneistoffen können verschiedene substituierte Stärken, bzw. polydisperse Gemische zum Beispiel Hydroxyäthylstärke, aber auch Dextran, und andere Polysaccharide mit kolloidosmotisch wirksamen Eigenschaften verwendet werden. Auch körpereigene Eiweißkörper wie zum Beispiel Albumin oder modifizierte Eiweißkörper wie Gelatine sind erfindungsgemäß als Mittel zur schmerzfreien und gewebeschonenden Einbringung von Arzneistoffen in Körperhöhlen oder Körpergefäße geeignet, da sie in wäßrigen Lösungen kolloidosmotische Wirkungen haben. Wird beispielsweise ein Arzneistoff, der aufgrund seines niedrigen Molekulargewichts schon kurz nach Injektion in ein Körpergefäß (z.B. eine kleine Unterarmvene) aufgrund des höheren hydrostatischen Drucks im Gefäß durch die Gefäßwand treten würde und im Bereich des das Gefäß umgebenden Bindegewebes eine Schädigung bewirken würde (u.a. Reizung von Schmerzrezeptoren), zusammen mit einem hinreichend kolloidosmotisch wirksamen Molekülgemisch appliziert, so wird dem Abstrom des Arzneistoffes aus dem Gefäßraum in das umgebende Bindegewebe ein kolloidosmotisch wirksamer Effekt entgegengesetzt. Die erfindungsgemäße Mischung aus Arzneistoff und kolloidosmotisch wirksamen Molekülen sollte durch entsprechende Vorbereitung zur Injektion oder Einbringung in den Körper geeigneten Fertiglösungen erfolgen, um eine keimfreie und sichere Applikation zu gewährleisten.

18.03.00

Ansprüche

1. Vorrichtung und Mittel zur Steuerung und Beeinflussung des Durchtritts von Molekülen und Partikeln durch die Wände und Membranen der Gefäße, in die sie eingebracht wurden, dadurch gekennzeichnet, daß den Molekülen kolloidosmotisch wirksame Makromoleküle beigemischt werden, wodurch eine Diffusion des Arzneistoffes durch die Gefäßwand oder Membran in das umgebende Körpergewebe vermindert wird.

2. Vorrichtung und Mittel zur schmerzfreien und gewebeschonenden Einbringung von Arzneistoffen in Körperhöhlen und Körpergefäße dadurch gekennzeichnet, daß dem Arzneistoff ein kolloidosmotisch wirksames Makromolekülgemisch von Hydroxyäthylstärke beigemischt wird, wodurch eine Diffusion des Arzneistoffes in das das Körpergefäß umgebende Bindegewebe vermindert wird.

3. Mittel und Vorrichtung zur schmerzfreien und gewebeschonenden Einbringung von Arzneistoffen in Körperhöhlen und Körpergefäße dadurch gekennzeichnet, daß dem Arzneistoff als kolloidosmotisch wirksames Gemisch von Makromolekülen Hydroxyäthylstärke in einer Menge von 30-150 g/l Poly(O-2-hydroxyethyl)stärke, mit einem Kationenanteil von 100-170 mmol/l, einem entsprechenden Anionenanteil von 100-170mmol/l, mit einer Osmolarität von 300-400 mOsmol/l, beigemischt wird, wodurch eine Diffusion des Arzneistoffes in das das Körpergefäß umgebende Bindegewebe vermindert wird.

4. Anspruch nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, daß dem Arzneistoff als kolloidosmotisch wirksames Kolloidgemisch Gelatine in einer Menge von 30-150 g/l Oxypolygelatine, mit einem Kationenanteil von 100-170 mmol/l, einem entsprechenden Anionenanteil von 100-170mmol/l, mit einer Osmolarität von 300-400 mOsmol/l,

18.03.00

beigemischt wird, wodurch eine Diffusion des Arzneistoffes in das Körpergefäß und/oder die Körperhöhle umgebende Bindegewebe vermindert wird.

5. Anspruch nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, daß dem Arzneistoff als kolloidosmotisch wirksame Kolloide Dextrane in einer Menge von 30-150 g Dextran pro Liter mit einem Kationenanteil von 100-170 mmol/l einem entsprechenden Anionenanteil von 100-170mmol/l mit einer Osmolarität von 300-400 mOsmol/l beigemischt wird, wodurch eine Diffusion des Arzneistoffes in das Körpergefäß und/oder die Körperhöhle umgebende Bindegewebe vermindert wird.

6. Anspruch nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, daß dem Arzneistoff als kolloidosmotisch wirksames Kolloid Albumin in einer Menge von 30-150 g Albumin pro liter mit einem Kationenanteil von 100-170 mmol/l einem entsprechenden Anionenanteil von 100-170mmol/l mit einer Osmolarität von 300-400 mOsmol/l beigemischt wird, wodurch eine Diffusion des Arzneistoffes in das Körpergefäß und/oder die Körperhöhle umgebende Bindegewebe vermindert wird.

7. Anspruch nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, daß dem kolloidosmotisch wirksamen Makromolekül ein Zucker, wie zB. Glucose und/oder ein Polyol beigemischt wird, wobei ein Anteil der Kationen und/oder Anionenkonzentration der beanspruchten Lösung durch die Glucose und/oder einen Polyol ersetzt werden kann, und die Osmolarität der Lösung in einem Bereich von 300-400 mOsmol/l liegt.

8. Anspruch nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, daß dem

18.03.00

kolloidosmotisch wirksamen Makromolekül ein Zucker beispielsweise Glucose und/oder ein Polyol zusätzlich beigemischt wird, wobei die Osmolarität der Lösung erhöht werden kann.

9. Anspruch nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, daß dem kolloidosmotisch wirksamen Makromolekül als Puffer die Aminosäure Histidin in einer Dosierung von 50-150 mmol/l und Histidinhydrochlorid in einer Dosierung von 5-20 mmol/l zugesetzt wird.

18.03.00

Zusammenfassung

Die Erfindung beinhaltet eine Vorrichtung und ein Mittel zur Steuerung und Beeinflussung der Diffusion von in Körpergefäße eingebrachten niedermolekularen Stoffen durch die Gefäßwände und Membranen durch Beimischung von kolloidosmotisch wirksamen Substanzen, für die die Gefäßmembran undurchlässig ist, wobei der Diffusion der niedermolekularen Stoffe durch die Gefäßwände und Membranen eine kolloidosmotische Wirkung entgegengesetzt wird.